

[12] 实用新型专利说明书

[21] ZL 专利号 01250551.X

[45]授权公告日 2002 年 6 月 19 日

[11]授权公告号 CN 2495656Y

[22]申请日 2001.9.3

[73]专利权人 赵雨杰

地址 110001 辽宁省沈阳市中国医科大学生物
芯片中心

[72]设计人 赵雨杰 段晓军 何钦成 肖玉平

[21]申请号 01250551.X

[74]专利代理机构 沈阳智龙专利事务所

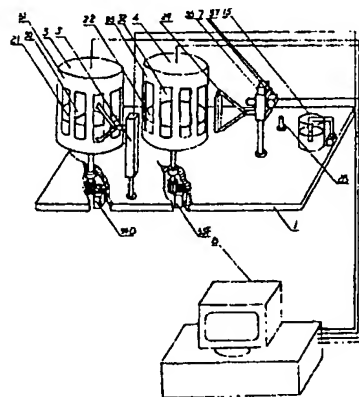
代理人 郭元艺

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 5 页

[54]实用新型名称 核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪

[57]摘要

本实用新型属生物芯片检测领域,特别涉及一种核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测装置,其特征在于:含有:机架(1)、温度循环仪(3)、杂交仪(4)、三维传递机械手(5)、带有三维传递机械手的检测机构(7)、清洗系统(15)、计算机(8);所述温度循环仪(3)内的 PCR 芯片托架(21)与杂交仪(4)内的 PCR 芯片托架(22)分别与机架(1)轴接;所述清洗系统(15)、温度循环仪(3)及杂交仪(4)配于机架(1)上;所述三维传递机械手(5)配于温度循环仪(3)与杂交仪(4)之间。



权 利 要 求 书

1、核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪，其特征在于：含有：机架(1)、温度循环仪(3)、杂交仪(4)、三维传递机械手(5)、带有三维传递机械手的检测机构(7)、清洗系统(15)、计算机(8)；所述温度循环仪(3)内的PCR芯片托架(21)与杂交仪(4)内的PCR芯片托架(22)分别与机架(1)轴接；所述清洗系统(15)、温度循环仪(3)及杂交仪(4)配于机架(1)上；所述三维传递机械手(5)配于温度循环仪(3)与杂交仪(4)之间；在所述检测机构内对应PCR芯片位置设有位置传感器及光电转换器；所述位置传感器及光电转换器经A/D转换后与计算机(8)电连接。

2、根据权利要求1所述的核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪，其特征在于：所述温度循环仪(3)含有：PCR芯片托架(21)、带有PCR芯片进出窗口(30)的工作仓(31)、设置在工作仓(31)内的温区隔板(23A)、温区隔板(24B)及温区隔板(25C)；在所述温区隔板(23A)、温区隔板(24B)、温区隔板(25C)上对应PCR芯片位置设有芯片通道(26)；在所述温区隔板划定的变性区(10)、扩增区(11)、复性区(12)内分别配有加热部件、风机、温控传感器；所述温控传感器经A/D转换后与计算机(8)电连接；所述加热部件、风机接计算机(8)。

3、根据权利要求1所述的核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪，其特征在于：所述杂交仪(4)含有：带有PCR芯片进出窗口(32)的杂交工作仓(33)、PCR芯片托架(22)；在所述杂交工作仓(33)内配有加热部件、风机、温控传感器；所述温控传感器经A/D转换后与计算机(8)电连接；所述加热部件、风机接计算机(8)。

4、根据权利要求1或2所述的核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪，其特征在于：所述温度循环仪(3)在加热部件与PCR芯片之间设有风道调节机构。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪,其特征在于:清洗系统含有:清洗储液瓶(16)、管道(17)、蠕动泵(18)、P C R 芯片接口(28);所述管道(17)的入口与清洗液储液瓶(16)内腔相通,其出口经蠕动泵(18)后与 P C R 芯片的端口相对应;在所述管道出口附近配有压力传感器(19);所述蠕动泵(18)、压力传感器(19)与计算机(8)电连接。

6、根据权利要求 1 或 2 所述的核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪,其特征在于:所述检测机构(7)含有:检测部件、带有三维传动能力的机械手(29);所述检测部件安装在机械手(29)之上。

说明书

核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪

技术领域

本实用新型属生物芯片检测领域，特别涉及一种核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测装置。

背景技术

人类基因组（测序）计划（Human genome project HGP）是人类自然科学史上最伟大的壮举之一。随着人类基因组计划的逐步实施以及分子生物学相关学科的迅猛发展，HGP已提前完成遗传图谱的制作，已测定了80万个cDNA片段(ESTs),相当于45万个基因，占人类总基因的50%左右。预计2003年将完成全序列分析。越来越多的动植物、微生物基因组序列得以测定，基因序列数据正以前所未有的速度迅速增长。然而，怎样去研究如此众多基因在生命过程中所担负的功能就成了全世界生命科学工作者共同的课题。为此，人们提出了后基因组计划、蛋白组计划、疾病基因组计划等来进一步破译人类基因这部天书。为了研究不同个体基因变异，不同组织、不同时间、不同生理状态等基因表达差异，建立新型杂交和测序方法以对大量的遗传信息进行高效、快速的检测和分析就显得格外重要了。

近几年来，生物芯片一直是国际上的研究热点，生物芯片主要是指利用平面微加工技术和分子自组装技术，在固体芯片上构建微分析单元和系统。生物芯片可集成许多不同功能器件，实现多种功能，如：生物样品的预处理，核酸的提取，基因片段的扩增，生物探针阵列及毛细管形成的微流体系统，能实现对化合物、蛋白质、核酸、细胞及其它生物组分的准确、快速、大信息量的筛选或检测。随着研究的深入和发展，在基因组学领域生长出一些新的技术，它们均有潜力使DNA（脱氧核糖核酸）测序和遗传学测绘工作大大加快，费用降低。其中最有希望的是生物芯片技术。1996年，美国加州圣克拉拉的埃菲公司（Affymetrix）成功制作出首批实用DNA芯片，并制作出首批实用DNA芯片，并制造出“基因芯片”系统。生物芯片又称基因芯片、DNA芯片、DNA微探针阵列，等等。它集成了大量密集排列

的基因探针，能够在短时间内分析大量的基因，使人们可迅速地读取和分析生物的基因信息。生物芯片技术是将半导体工业技术的微型制造技术与分子生物学结合起来，在一基片表面上产生二维DNA探针阵列，其工作过程是DNA探针中的已知有机分子与被测定的未知DNA分子“杂交”，从中取得DNA信息，以确定未知DNA分子“杂交”，从中取得DNA信息，以确定未知DNA分子。

DNA杂交作用是分子生物学研究发现的一个极其重要的现象，它已成为一种极其重要的DNA测序和医学遗传诊断的手段。杂交作用应用于DNA测序，称为“杂交测序”，基因芯片是DNA测序和诊断系统的一个核心器件，它和读取DNA信息的仪器及解译所得数据的软件一起组成获取遗传学信息的系统或平台。该技术的基本用途是进行杂交基因测序和杂交基因诊断。

利用基因芯片实现核酸序列的识别需要如下步骤：

- 1、提取目标核酸序列，进行PCR扩增并且标记目标序列；
- 2、扩增的核酸序列与基因芯片进行杂交反应；
- 3、漂洗；
- 4、荧光检测；
- 5、分析检测结果，给出杂交结果的生物学意义。

目前，的常规方法需要用PCR扩增仪、杂交仪、芯片扫描仪分别完成上述过程。由于操作过程复杂，干扰因素较多，较难实现分析结果的标准化，并且所需仪器非常昂贵，限制了基因芯片技术应用的普及。

PCR技术作为一种选择性体外核酸扩增方法，经25~35轮循环后可使模板DNA扩增十万倍，多年来在分子生物学的基础研究和临床检验中的到广泛的应用.但由于PCR存在假阳性及操作复杂等缺陷,在临床应用中有许多弊端.原因是由于:1、PCR过程中诸多试验条件的不稳定因素导致PCR的错误扩增。2、PCR产物的判断是用电泳方法判断是否获得特定长度的核酸片段,无法确定其具体序列。3、PCR过程操作繁琐，极易污染。因此，对于操作人员的技术水平和素质有很高的要求。

发明内容

本实用新型所要解决的技术问题在于提供一种在微机控制下,实现可控模式杂交；自动完成清洗；自动对基因芯片探针阵列的杂交结果进行检测并自动输出检测的结果的核酸扩增基因芯片杂交智能化并行检测仪。

本实用新型的技术解决方案可依如下方式实现：

本实用新型含有：机架、温度循环仪、杂交仪、三维传递机械手、带有三维传递机械手的检测机构、清洗系统、计算机；所述温度循环仪内的 PCR 芯片托架与杂交仪内的 PCR 芯片托架与机架轴接；所述清洗系统、温度循环仪及杂交仪配于机架上；所述三维传递机械手配于温度循环仪与杂交仪之间；在所述检测机构内对应 PCR 芯片位置设有位置传感器及光电转换器；所述位置传感器及光电转换器经 A/D 转换后与计算机电连接。

本实用新型所述温度循环仪含有：PCR 芯片托架、带有 PCR 芯片进出窗口的工作仓、设置在工作仓内的温区隔板 A、温区隔板 B 及温区隔板 C；在所述温区隔板 A、温区隔板 B、温区隔板 C 上对应 PCR 芯片位置设有芯片通道 26；在所述温区隔板划定的变性区 10、扩增区 11、复性区 12 内分别配有加热部件、风机、温控传感器；所述温控传感器经 A/D 转换后与计算机 8 电连接；所述加热部件、风机接计算机 8。

本实用新型所述杂交仪含有：带有 PCR 芯片进出窗口的杂交工作仓、PCR 芯片托架；在所述杂交工作仓内配有加热部件、风机、温控传感器；所述温控传感器经 A/D 转换后与计算机电连接；所述加热部件、风机接计算机。

本实用新型所述温度循环仪在加热部件与 PCR 芯片之间设有风道调节机构。

本实用新型所述清洗系统含有：清洗储液瓶、管道、蠕动泵、PCR 芯片接口；所述管道的入口与清洗液储液瓶内腔相通，其出口经蠕动泵后与 PCR 芯片的端口相对应；在所述管道出口附近配有压力传感器；所述蠕动泵、压力传感器与计算机电连接。

本实用新型所述检测机构含有：检测部件、带有三维传动能力的机械手；所述检测部件安装在机械手之上。

核酸扩增基因芯片杂交智能化检测方法，其特点是：依次按照下列步骤进行：

(A)将 PCR 芯片送入温控区，按照设定的温度模式完成 PCR 过程的变性、退火、延伸过程；

(B)在 PCR 循环过程完成后，将 PCR 芯片移动至杂交区，并按照设定的温度对整个杂交过程进行温度控制；

(C)在杂交过程完成后，由清洗装置对 PCR 芯片进行清洗，清洗完成后，基因芯片由传送装置送入检测区进行检测，检测装置的位置

信号, PCR 芯片杂交点的位置信号由传感器、光电转换器输给计算机, 通过 A/D 卡将模拟信号转换为数字信号, 杂交信号由光电转换装置传输给计算机。

(D) 计算机对接受的数据进行处理后, 给出生物学意义的处理结果。

本实用新型在微机控制下, 可一体化实现可控模式的扩增、杂交, 自动完成清洗, 自动对基因芯片探针阵列的杂交结果进行检测并自动输出检测的结果; 它可缩短 PCR 时间, 提高工作效率并使反应体系与外界隔离, 能减少假阳性结果。

附图说明

图 1 为本实用新型在使用时的工艺流程图;

图 2 为本实用新型检测仪系统组成;

图 3 为本实用新型检测仪结构示意图;

图 4 为本实用新型检测仪温控系统结构示意图;

图 5 为本实用新型基因芯片清洗系统结构示意图;

具体实施方式

如图所示, 本实用新型含有: 机架 1、温度循环仪 3、杂交仪 4、三维传递机械手 5、带有三维传递机械手的检测机构 7、清洗系统 15、计算机 8; 所述温度循环仪 3 内的 PCR 芯片托架 21 与杂交仪 4 内的 PCR 芯片托架 22 分别与机架 1 轴接; 所述清洗系统 15、温度循环仪 3 及杂交仪 4 配于机架 1 上; 所述三维传递机械手 5 配于温度循环仪 3 与杂交仪 4 之间; 以保证三维传递机械手 5 能顺利完成 PCR 扩增与杂交的交替过程。在所述检测机构 7 内对应 PCR 芯片位置设有用于检测的位置传感器及光电转换器; 所述位置传感器及光电转换器经 A/D 转换后与计算机 8 电连接。所述温度循环仪 3 含有: PCR 芯片托架 21、带有 PCR 芯片进出窗口 30 的工作仓 31、设置在工作仓 31 内的温区隔板 23A、温区隔板 24B 及温区隔板 25C; 在所述温区隔板 23A、温区隔板 24B、温区隔板 25C 上对应 PCR 芯片位置设有芯片通道 26; 芯片通道 26 的大小与 PCR 芯片相对应; 在所述温区隔板划定的变性区 10、扩增区 11、复性区 12 内分别配有加热部件、风机、温控传感器; 三套加热部件、风机、温控传感器分别控制变性区 10、扩增区 11 及复性区 12; 所述温控传感器经 A/D 转换后与计算机 8 电连接; 所述加热部件、风机接计算机 8。所述杂交仪 4 含有: 带有 PCR 芯片进出窗口 32 的杂交工作仓 33、PCR 芯片托架 22; 在所述杂交工作仓 33 内配有加热部件、风机、温控传感器; 所述温控传感器经 A/D 转换后与计算机 8 电连接; 所述加热部件、风机接计算机 8。所述温度循环仪 3 在加热部

件与 P C R 芯片之间设有风道调节机构，用来调节温场的热辐射剂量；风道调节机构可设计成百叶窗式；本实用新型清洗系统含有：清洗储液瓶 16、管道 17、蠕动泵 18、P C R 芯片接口 28；所述管道 17 的入口与清洗液储液瓶 16 内腔相通，其出口经蠕动泵 18 后与 P C R 芯片的端口相对应；在所述管道出口附近配有压力传感器 19；所述蠕动泵 18、压力传感器 19 与计算机 8 电连接。所述检测机构 7 含有：检测部件、带有三维传动能力的机械手 29；所述检测部件安装在机械手 29 之上。

本实用新型温度循环仪 3 内 PCR 芯片托架 21 的中轴由步进电机 34D 带动，杂交仪 4 内 PCR 芯片托架 22 的中轴由步进电机 35F 带动。36 为紫外光源，37 为 CCD。三维传递机械手 5、带有三维传动能力的机械手 29 为现有技术部分。如图 5 所示，38 为 PCR 芯片入口，20 为液位探测器；39 为废液腔。

核酸扩增基因芯片杂交智能化检测方法，其特点是：依次按照下列步骤进行：

(A)将 P C R 芯片送入温控区，按照设定的温度模式完成 PCR 过程的变性、退火、延伸过程；

(B)在 P C R 循环过程完成后，将 P C R 芯片移动至杂交区，并按照设定的温度对整个杂交过程的进行温度控制；

(C)在杂交过程完成后，由清洗装置对 P C R 芯片进行清洗，清洗完成后，基因芯片由传送装置送入检测区进行检测，检测装置的位置信号，P C R 芯片杂交点的位置信号由传感器、光电转换器输给计算机，通过 A/D 卡将模拟信号转换为数字信号，杂交信号由光电转换装置传输给计算机。

(D)计算机对接受的数据进行处理后，给出生物学意义的处理结果。

本实施方式由三通道 PCR 空气加热恒温装置（温度循环仪 3）、芯片传送装置、仪器自检报警装置、计算机及外围设备共同构成“多功能核酸扩增基因芯片杂交检测仪”。

该仪器具有多温区温控系统，可以同时并行对多个基因芯片进行处理。温度循环仪 3 包括加热热源（多个 220V,300VA~500VA）、风机、风道、高灵敏度、小离散度的温控传感器，温度控制软/硬件等，传感器检测温区的温度并与设定温度比较，温控软件控制移相可控硅调节加热部件的加热功率，使空气温度控制在 $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ ，芯片内温度控制在 $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ ，温场在整个温区的温差为 $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ 。另外，该温控装置具有

自动报警，自检功能。温控软件系统同时能进行温控时间、温控方式、温控使用者等日志管理工作。使用者可根据需要设定温控的模式、温控的曲线，可以在温控过程中实时监控温度的变化，可中断、暂停温控过程及修改温控曲线；使用者只能对自己设置的温控参数进行修改，无权修改他人的参数和数据。

检测机构包括检测部件、具有三维传动能力的机械手；所述检测部件安装在机械手之上。检测部件主要由光电转换器和光学系统组成，检测部件在三维精密传动系统的驱动下对杂交信号进行检测，同时经计算机给出检测、分析结果。三维精密传动机构的精度要求：X 方向： $\pm 0.1\text{mm}$ ；Y 方向： $\pm 0.05\text{mm}$ ；Z 方向： $\pm 0.01\text{mm}$ 。三维精密传动机构带有三个方向的位置传感器和伺服电机，实时显示检测位置相对于设计原点的坐标，传感器的信号通过 RS232 接口与外部通讯。数据采集系统主要是将光学系统采集的信号数字化，同时分析系统进行分析，三维定位系统在软件控制下能精确、迅速地定位到需要检测的位置。在检测到信号进行量化处理，并显示和记录检测到的信号强度、位置信息。检测结果自动按需要的格式存盘。

基因芯片的传送装置由 X、Y、Z 三维驱动机械手，传送装置功能是将基因芯片自动地从机外运送到扩增区、杂交区和检测区，其中，包括夹持机构和定位机构，在 PCR 芯片由机外移动到温控区，机械手夹持机构完成对芯片的自动密封，保证芯片内的液体限制在有效的温控区内。传送装置包括步进电机和位置传感器，位置传感器给出芯片的位置信息，控制步进电机的运动。

基因芯片清洗系统 15 的功能是在完成扩增和杂交后，自动清洗芯片。该系统包括：蠕动泵、压力传感器、电磁阀、液面探测器和管道系统。当扩增、杂交反应完成后，由机械手 29 将 PCR 芯片从杂交仪 4 中取出，并移送到清洗系统 15 的 PCR 芯片接口 28 处进行对接；对接完毕后，由计算机给出指令开启清洗泵和电磁阀对芯片进行清洗，清洗软件控制清洗的压力、流量和清洗时间。同时，系统实时显示管道的压力，自动调节清洗的压力、时间。必要时报警。

仪器自检报警装置，开启电源后一起进入自检，检查传送、定位、加热、风机和温控系统是否正常，如不正常，自动报警。在一起工作过程中，各种控制参数超过阈值或定位不准时，发出报警信号。

芯片在杂交过程中，在温区内停留一定时间，控制阀不停进行通断，控制液体在芯片内震荡，可以提高杂交效率，缩短杂交时间。

通过自行开发的计算机软件实现该检测仪运送、PCR 温控、液体转移、杂交、清洗、检测等自动控制过程，按照设定的程序完成芯片运送、PCR 扩增、清洗、杂交、检测、给出检测结果。

说明书附图

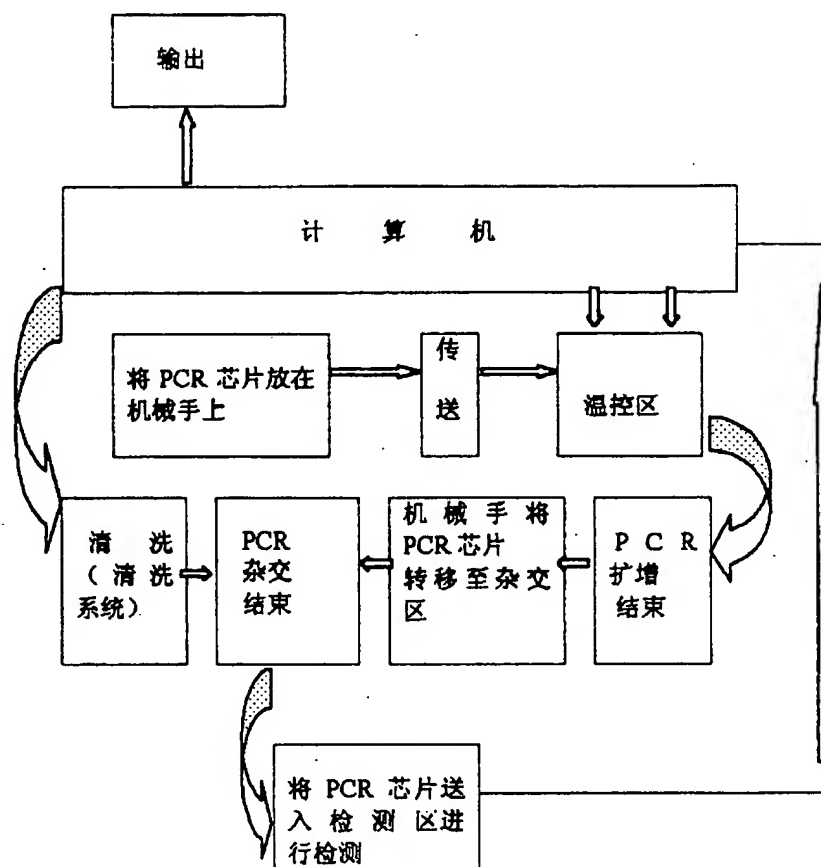


图 1

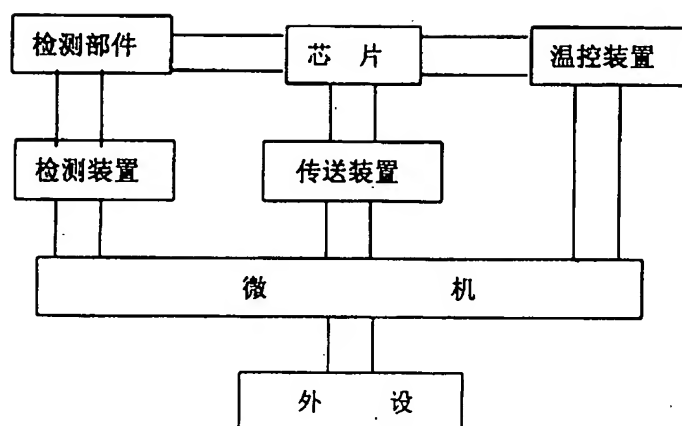


图 2

01.09.86

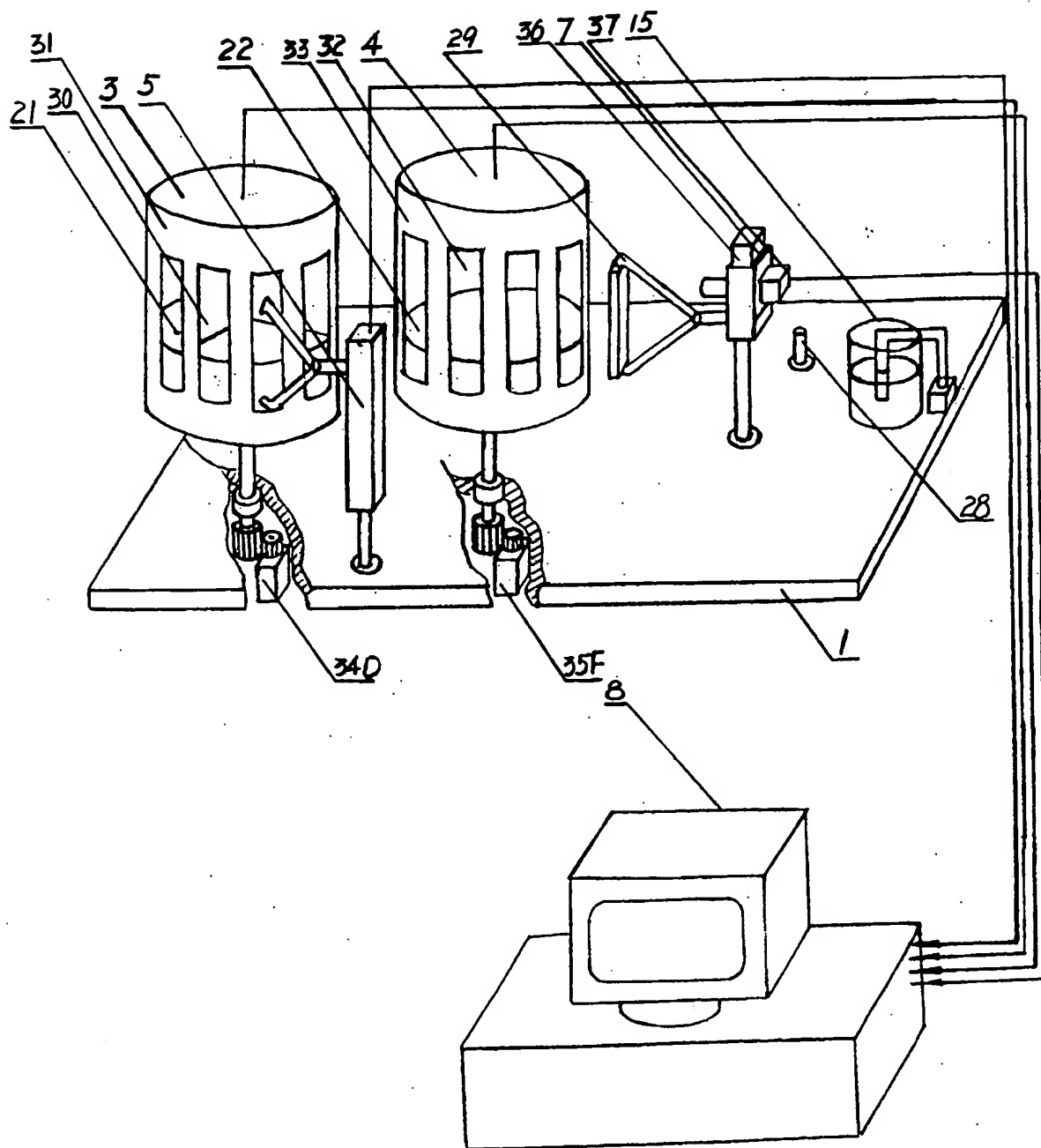


图 3

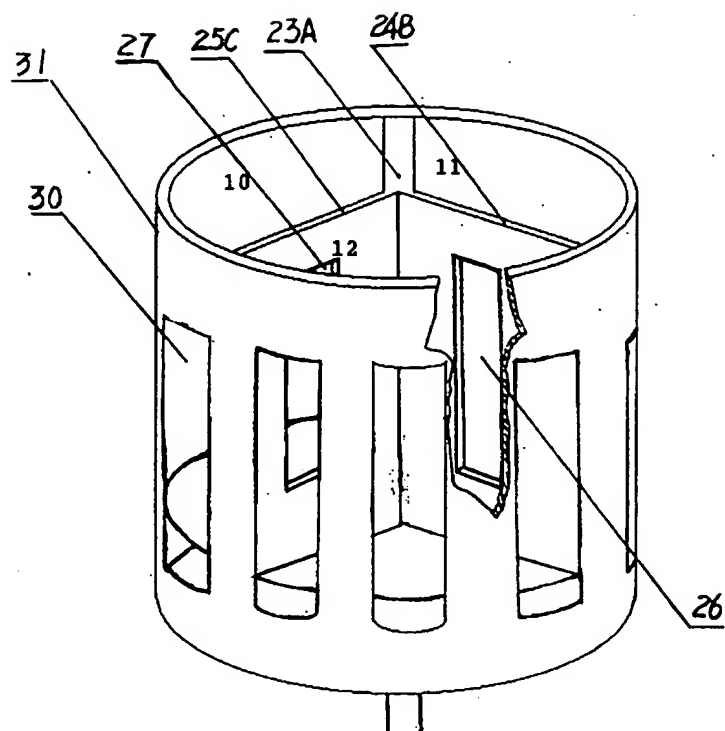


图 4

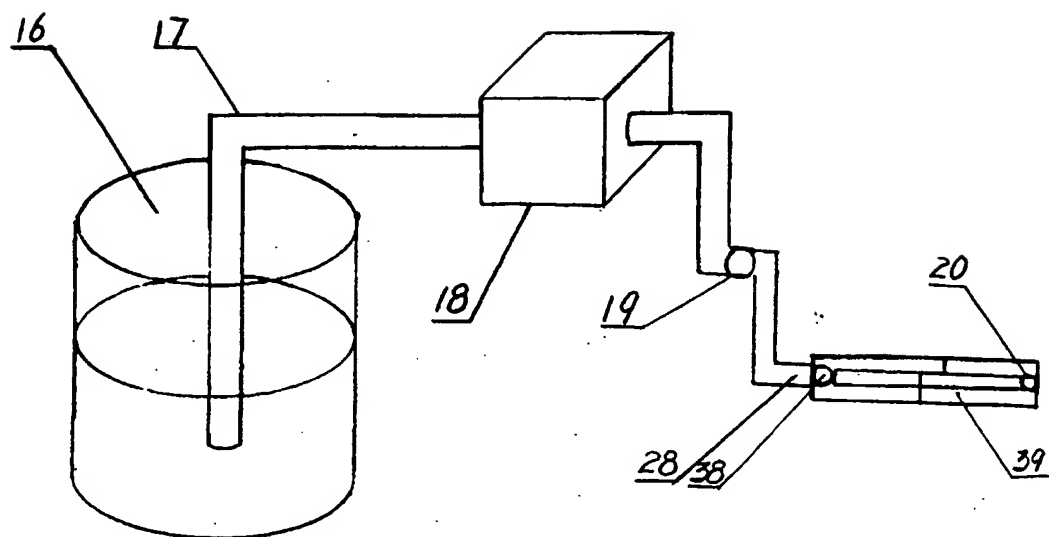


图 5

51457-2002700-10361

DELPHION

Log Out | Work Files | Saved Searches

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced Denwent Help



The Delphion Integrated View: INPADOC Record

Get Now: ☒ PDF | [More choices...](#)

Tools: Add to Work File:

View: Jump to:

Title: CN2495656Y: Nucleic acid expanding gene chip hybridization and intellectualization parallel testing instrument

Country: CN China
Kind: Y Granted Utility Model i
Inventor: YUJIE ZHAO; China
XIAOJUN DUAN; China
QINCHENG HE; China

Assignee: ZHAO YUJIE China
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Published / Filed: 2002-06-19 / 2001-09-03

Application Number: CN2001000250551U

IPC Code: C12Q 1/68;

ECLA Code: None

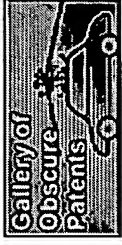
Priority Number: 2001-09-03 CN2001000250551U



Family:

PDF	Publication	Pub. Date	Filed	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	CN2495656Y	2002-06-19	2001-09-03	Nucleic acid expanding gene chip hybridization and intellectualization parallel testing instrument
1 family members shown above				

Other Abstract Info: None



[Nominate this for the Gallery...](#)

THOMSON

Copyright © 1997-2005 The Thomson Corporation

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) | [Help](#)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.